

## 特 訸 公 報

⑪ 公 告 昭和 48 年(1973)5 月 14 日

発明の数 3

(全 4 頁)

1

⑫ 新規な 5-N 置換カルバモイル-3-メチルビラゾール誘導体の製造法 \*

⑬ 特 願 昭 4 3 - 2 9 6 5 1

⑭ 出 願 昭 4 3 ( 1 9 6 8 ) 5 月 2 日

⑮ 発 明 者 仲谷道

豊中市桜塚本通 7 の 1 2 1 の 1

同 岡野茂

茨木市舟木町 7 の 7

同 福村正孝

宝塚市米谷字池の下 1 4 の 1

同 島児孝三

箕面市桜が丘 4 の 9 の 1 7

同 部坂健治

同 所

⑯ 出 願 人 住友化学工業株式会社

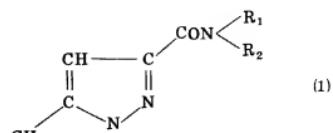
大阪市東区北浜 5 の 1 5

⑰ 代 理 人 弁理士 沢浦雪男

## 発明の詳細な説明

本発明は下記一般式(1)

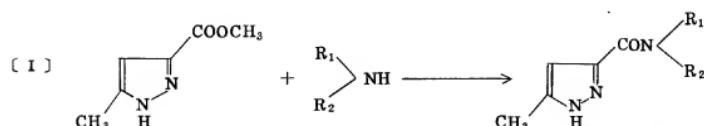
2



(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は炭素数 1 ないし 6 のアルキル基あるいはアラルキル基を示し、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ビペリジノ基あるいはピロリジル基を形成することができる。)

示される新規な 5-N 置換カルバモイル-3-メチルビラゾール誘導体の製造法に係わる。

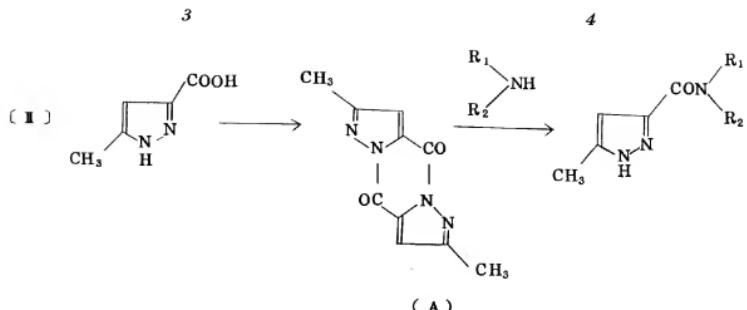
上記の新規化合物は本発明によれば 3 種類の方 15 法によつて製造される。その 1 つは(I)式で示されるごとく 3-メチルビラゾール-5-カルボン酸エステルと二级アミンのアミノリシス反応によるものであり、殊にジメチルアミンなどの低級アミンを原料とした場合は容易に目的化合物が得られる。炭素数の多い高級アミンの場合は一般に反応 20 が困難となり低収率である。



(R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前記と同じである。)

別的方法は化学式 [ II ] に示されるごとく 3-メチルビラゾール-5-カルボン酸を公知の方法によつて、塩化チオニル、五塩化磷のごとき塩素

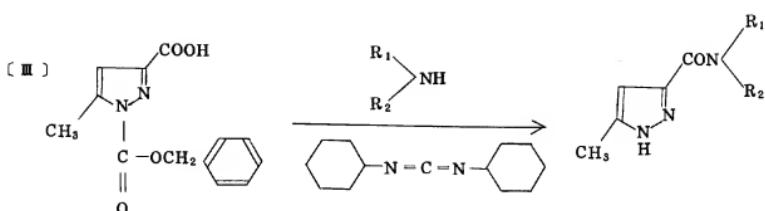
化剤で処理することにより容易に得られる 2-7 30 ージメチル-4-9-ジオキソジビラゾロ-ビペラジン(A)と二级アミンとを反応させることによつて行なわれる。



(R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前記に同じ)

\*ボン酸をシクロヘキシカルボジイミドのごとき

いま一つの方法は〔Ⅲ〕式に示される 1-カルボン酸をシクロヘキシカルボジイミドのごとき脱水剤の存在下二級アミンと反応させる方法である。



いずれの方法においても各原料化合物と二級アミンとの反応温度は室温または室温以下において行なわれ得るが、分子量大なるアミンの場合には一般的に反応性が低下する傾向があり、適当な温度に加熱する必要がある。

前記一般式(I)においてアラルキル基としては、たとえば、ベンジル基、フェニル基などが挙げられる。

本発明によつて得られる化合物はいずれも文献未記載の新規化合物であつて、ラットによる動物試験の結果はいずれも強力な血糖降下作用を有し、その血糖降下力は代表的な経口血糖降下剤であるところのカルブタマイドあるいはトルブタマイドの約50倍ないし100倍に達する。本発明はかかる有用な化合物を工業的に得る方法を提供する。

以下に実施例を示す。

実施例 1

3-メチル-5-カルボキシビラゾール 2

gを10mlの30%ジメチルアミン水溶液にとかし、室温下20時間攪拌反応した。その後、減圧乾固し、残渣をイソプロピルアルコールより再結晶すれば無色プリズム晶のN-N-3-トリメチルルビラゾール-5-カルボキシアミド1.9gが得られた。融点135℃。

元素分析値(カッコ内は計算値)

C 54.54% (54.88%)

H 7.06% (7.24%)

N 27.28% (27.43%)

実施例 2

3-メチルビラゾール-5-カルボン酸1.0gを塩化チオニル50ml中1.5時間加熱還流し、濃縮後析出した結晶をエーテルおよび熱ベンゼンで洗浄すると、2.7-ジメチル-4-9-ジオキソジビラゾロ[1-5-a;1'-5'-d]ビペラジン(A)7.5gを得た。

化合物(A)1gをジエチルアミン1.5ml中、室温下1.5時間攪拌反応し、次いで減圧乾固し、残渣

をエタノールより再結晶すると、無色ブリズム晶のN・N-ジエチル-3-メチルピラゾール-5-カルボキシアミド1.5gが得られた。融点151~152℃。

元素分析値(カッコ内は計算値)

C 59.47%(59.64%)

H 8.22%(8.34%)

N 23.06%(23.19%)

実施例 3

実施例2で得られた化合物(A)2g、モルホリン30mlより実施例2と同様の方法で処理し、残渣をクロロホルムより再結晶すれば、無色針状晶の3-メチル-5-(モルホリノ-ホルミル)ピラゾール3.4gが得られた。融点158~160℃。

元素分析値(カッコ内は計算値)

C 55.29%(55.37%)

H 6.51%(6.71%)

N 21.44%(21.53%)

実施例 4

実施例2で得られた化合物(A)1gとビペリジンより実施例2と同様の方法で処理し、残渣をクロロホルムより再結晶すれば、無色ブリズム晶の3-メチル-5-(ビペリジノ-ホルミル)ピラゾール1.6gが得られた。融点186~188℃。

元素分析値(カッコ内は計算値)

C 62.31%(62.15%)

H 7.90%(7.82%)

N 21.77%(21.75%)

実施例 5

3-メチル-5-ピラゾールカルボン酸3gをビリジン20ml中に溶解せしめ、これに冷時カルボベンジルオキシクロリド4.1gを滴下した。滴下終了後、溶媒の沸点まで加熱し、反応を終結させた後、減圧濃縮した。これに10mlの水を加え、エーテルで抽出した。濃縮後得られたオイルをク35

ロロホルム20mlに溶解せしめ、ジシクロヘキルカルボジアミド4.9gおよびモルホリン12.5

gを加え室温下3時間攪拌した。析出したジシクロヘキシル尿素を除去後、減圧濃縮し、得られた結晶を水洗後アセトン-ヘキサンより再結晶すれば3-メチル-5-(モルホリノ-ホルミル)ピラゾール3.6gが得られた。

実施例 6

実施例2で得られた化合物(A)とビロリジンより

実施例2と同様の方法により反応実施後、残渣をベンゼンより再結晶すれば無色ブリズム晶の3-メチル-5-(ビロリジノ-ホルミル)ピラゾールが得られた。融点183~185℃。

5 元素分析値(カッコ内は計算値)

C 60.45%(60.31%)

H 7.13%(7.31%)

N 23.29%(23.45%)

実施例 7

実施例2で得られた化合物(A)1gとジノルマルチアルアミン1.2gをベンゼン中加熱還流8時間実施後、減圧濃縮し、得られたオイルをクロマトグラフ精製後、四塩化炭素-ヘキサンより再結晶すれば無色ブリズム晶のN・N-ジノルマルチアル-3-メチルピラゾール-5-カルボキシアミドが得られた。融点93~95℃。

元素分析値(カッコ内は計算値)

C 65.53%(65.78%)

H 9.76%(9.77%)

N 17.66%(17.71%)

実施例 8

実施例2で得られた化合物(A)1gとジベンジルアミン1.8gをキシレン中7時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣をクロロホルムより再結晶すれ

ば無色針状晶のN・N-ジベンジル-3-メチルピラゾール-5-カルボキシアミド2.1gが得られた。融点197~198℃。

元素分析値(カッコ内は計算値)

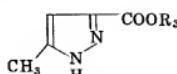
C 74.60%(74.73%)

H 6.09%(6.27%)

N 13.51%(13.76%)

④特許請求の範囲

1 一般式



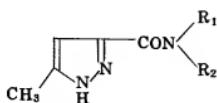
(式中、R3は低級アルキル基を示す)  
で示される3-メチルピラゾール-5-カルボン酸エステルと一般式



7

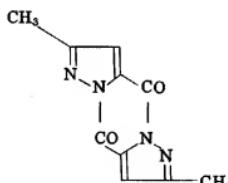
(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は炭素数 1 ないし 6 のアルキル基もしくはアラルキル基を示し、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ビペリジノ基あるいはビロリジル基を形成することができる。)

で示される二級アミンとを反応させることを特徴とする一般式



(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前述のとおりである。) で示される新規な 5-N 置換カルバモイル-3-メチルピラゾール誘導体の製造法。

2 式

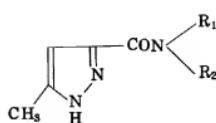


で示される 2,7-ジメチル-4,9-ジオキソピラゾロビペラジンと一般式



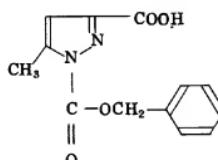
(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は炭素数 1 ないし 6 のアルキル基もしくはアラルキル基を示し、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ビペリジノ基あるいはビロリジル基を形成することができる。)

で示される二級アミンとを反応させることを特徴とする一般式



(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前述のとおりである。) で示される新規な 5-N 置換カルバモイル-3-メチルピラゾール誘導体の製造法。

3 式



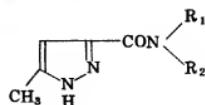
で示される 1-カルボベンゾキシ-5-メチルピラゾール-3-カルボン酸と一般式

20



25 (式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は炭素数 1 ないし 6 のアルキル基もしくはアラルキル基を示し、R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は隣接する窒素原子と共にモルホリノ基、ビペリジノ基あるいはビロリジル基を形成することができる。)

30 で示される二級アミンとを脱水剤の存在下反応させることを特徴とする一般式



(式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前述のとおりである。) で示される新規な 5-N 置換カルバモイル-3-メチルピラゾール誘導体の製造法。